

57. Sederoff R., Lowenstein L., Birnboim H. C. Polypyrimidine segments in *D. melanogaster* DNA. — Cell, 1975, vol. 5, p. 183—194.
58. Shah V. C., Lakhotia S. C., Rao S. R. V. Nature of heterochromatin. — J. Sci. Indust. Res., 1973, vol. 32, p. 467—480.
59. Sharma, Archana. Genetic and chromosomal polymorphisms in plant and human systems. — In: Abstracts of the Helsinki chromosome conference, Finland, 1977, p. 106.
60. Shalet A., Lefevre G. The localization of ordinary sex-linked genes in section 20 of the polytene X chromosome of *D. melanogaster*. — Chromosoma, 1973, vol. 44, p. 183—202.
61. Sieger M., Peka F., Schwarzscher H. G. Genetic inactivity of heterochromatin and heteropycnosis in *Microtus agrestis*. — Chromosoma, 1970, vol. 29, p. 349—364.
62. Sinclair D. A. Crossing over between closely linked markers spanning the centromere of chromosome 3 in *D. melanogaster*. — Genet. Res. Cambr., 1975, vol. 11, p. 173—185.
63. Sissoeff J., Grisvard J., Guille E. Studies on metal ions — DNA interactions: specific behaviour of reiterative DNA sequences. — Prog. Biophys. Molec. Biol., 1976, vol. 31, p. 165—199.
64. Sperling K., Rao P. N. Mammalian cell fusion. — Chromosoma, 1974, vol. 45, p. 121—131.
65. Spofford J. B. Position effect variegation in *Drosophila*. — In: Genetics and biology of *Drosophila*. London, 1976, vol. 1c, p. 955—1009.
66. Thomas J. B., Kaltsikes P. A bouquet-like attachment plate for telomeres in leptotene of rye. — Heredity, 1976, vol. 36, p. 155—162.
67. Vogel F., Schroder T. M. The internal order of the interphase nucleus. — Human Genet., 1974, vol. 25, p. 265—297.
68. Woodruff R. C., Thompson J. N. An analysis of spontaneous recombination in *D. melanogaster* males. — Heredity, 1977, vol. 38, p. 291—307.
69. Yunis J. J., Yasmin W. G. Heterochromatin, satellite DNA, and cell function. — Science, 1971, vol. 174, p. 1200—1209.

ЭВОЛЮЦИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕКОМБИНАЦИИ

Ю. И. ПАВЛОВ, В. С. МИХЕЕВ

Кафедра генетики и селекции ЛГУ

Рекомбинация — процесс, ведущий к изменению сцепления элементов генома [60], что регистрируют генетически, цитологически или физико-химически. Основу этого процесса составляют разрывы и соединения нитей ДНК [51].

Рекомбинация обеспечивает значительную долю генетической изменчивости, поэтому считается необходимой для эволюирующей популяции [28, 69]. В этом многие генетики видят единственную причину универсальности рекомбинации. Можно предполагать, что все элементы рекомбинации возникали в связи с определенными процессами метаболизма ДНК, и в этом случае появление рекомбинации — побочный продукт эволюции этих процессов [15, 16].

На наш взгляд, главная причина универсальности рекомбинации состоит в том, что рекомбинация является необходимым элементом функциональной организации живого, возникшим на самых ранних стадиях эволюции, т. е. «сама организация генетической информации несет в себе необходимость рекомбинации» [56].

В настоящее время выделяют 3 типа рекомбинации [59, 60]: общую, что соответствует RecA-зависимой рекомбинации между гомологичными участками ДНК у *Escherichia coli*; сайт-специфическую, что соответствует процессам включения и исключения генома фага λ ; незаконную, т. е. рекомбинацию между достаточно негомологичными районами ДНК, не зависящую от RecA. Принято считать, что механизм общей рекомбинации укладывается в видоизмененную модель Холлидея [3, 4, 34, 38, 52], сайт-специфической — связан с «липкими

концами» [68], а незаконной — неясен [9], причем этот тип рекомбинации гетерогенна [80]. Таким образом, в основу выделения разных типов рекомбинации положены различные критерии (ResA-зависимость — независимость, степень гомологии взаимодействующих молекул ДНК), что не может быть использовано при эволюционных построениях.

Методология подхода и его ограничения

Многочисленные модели указывают на то, как может осуществляться рекомбинация [3, 38], а не на то, как она осуществляется в действительности [27, 80]. Естественно, неполнота наших знаний об этом процессе увеличивает возможности для умозрительных эволюционных построений, но неизбежно делает их менее убедительными.

При анализе эволюции механизмов рекомбинации можно использовать 2 подхода: модельный и сравнительный.

Модельный подход основан на том, что универсальные черты организации генома и его функционирования у всех живых систем отражают обязательные элементы, план строения живого. Рассмотрение обязательных элементов метаболизма ДНК позволяет реконструировать планы возникновения механизмов рекомбинации, какими они представляются сегодня.

Сравнительный подход использует то, что сходства и различия свойств рекомбинации у разных современных организмов заставляют объяснять эти различия с эволюционных позиций. Это, в свою очередь, позволяет проследить эволюцию уже возникших механизмов рекомбинации.

Такая постановка рассматриваемой проблемы дает возможность выделить по крайней мере 2 этапа в эволюции рекомбинации: возникновение рекомбинации и ее совершенствование.

Возникновение рекомбинации

Возникновение молекул ДНК обязательно требует соединения нуклеотидов или групп нуклеотидов. Однонитевые фрагменты ДНК при физиологических условиях в растворе очень инертны, так как они складываются «сами на себя», образуя двунитевые структуры с неправильно спаренными основаниями (см. [11]); поэтому, видимо, перспективными формами являются соединения правильно спаренных двойных спиралей «торец в торец» (рис. 1). Вероятно, такой способ рекомбинации является наиболее примитивным, существовавшим до появления живой материи. Он не зависит от последовательностей оснований в соединяемых молекулах, так как его суть — образование ковалентных связей при наличии реакционноспособных групп на свободных концах молекул ДНК. Следует отметить, что подобную реакцию может осуществлять «современная» ДНК-лигаза [67]. Согласно механизму такую рекомбинацию следует называть простой ковалентной.

Выделение живых существ из множества неживых объектов стало возможным благодаря возникновению процесса репликации, ибо репликация позволила чрезвычайно редким сочетаниям атомов в молекулах стать распространенными, высоковероятными [6].

Для копирования линейной молекулы ДНК недостаточно одной полимеразной активности, так как в этом случае продукт матричного синтеза получается разветвленным [43, 66] и дочерние молекулы отличаются от родительских. Очевидно, для повышения действенности

репликации необходимы механизмы устранения возникающих разветвлений (рис. 2).

Этот механизм включает активность полимеразы и эндонуклеазы, и его суть — преобразование трех- и четырехнитевых структур в линейные. Необходимо отметить, что этот механизм может сопровождаться простой ковалентной рекомбинацией, так как после разрезания ДНК свободные концы молекул «собранны» в одном месте (рис. 2, б).

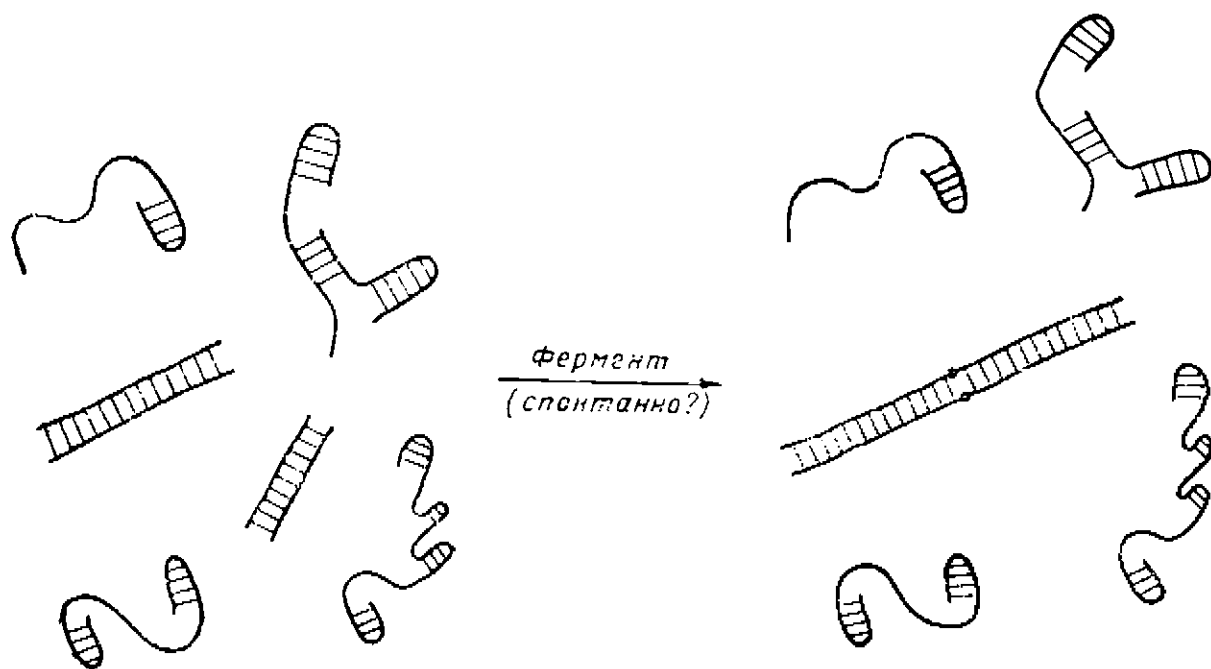


Рис. 1. Простая ковалентная рекомбинация между правильно спаренными дуплексами.

Нетрудно видеть, что механизм устранения разветвлений в этом случае является рекомбинационным, причем рекомбинация по такому механизму происходит в месте разветвлений, образующихся в процессе репликации, т. е. место прохождения обмена зависит от места разветвления, не зависящего от последовательности оснований в молекуле ДНК.

Репликация двунитевой кольцевой молекулы ДНК приводит к образованию двух сцепленных открытых кольцевых молекул (см. [64], рис. 3, а). Разделение дочерних «колец» может быть достигнуто, например, при разрыве интактной нити одного из колец и ее воссоединения после проскальзывания в образовавшуюся брешь другого кольца ([64], рис. 3, б) или более сложным способом — при использовании механизма липких концов (см. [30]). Видно, что суть рекомбинации в этом случае — тоже преобразование четырехнитевой структуры в 2 двунитевые.

При репликации линейных молекул ДНК имеется еще одно затруднение. Все известные полимеразы наращивают нить ДНК в 5'—3'-направлении, однако антипараллельные нити реплицируются одновременно [12, 48], поэтому синтез на одной нити прерывист и последний фрагмент на ней не достраивается ([48], рис. 4). В таком случае дочерние молекулы должны становиться все короче и короче после очередных циклов репликации.

Выход из создавшегося положения может быть достигнут рекомбинационным путем, если реплицирующиеся молекулы обладают терминальной избыточностью ([17, 18, 78], рис. 5). Взаимодействие двух молекул может произойти, если одонитевые фрагменты будут стабилизированы [11] и если существует механизм соединения их в про-

странстве. При достижении этого дальнейшее соединение молекул может происходить с помощью уже существующего механизма простой ковалентной рекомбинации.

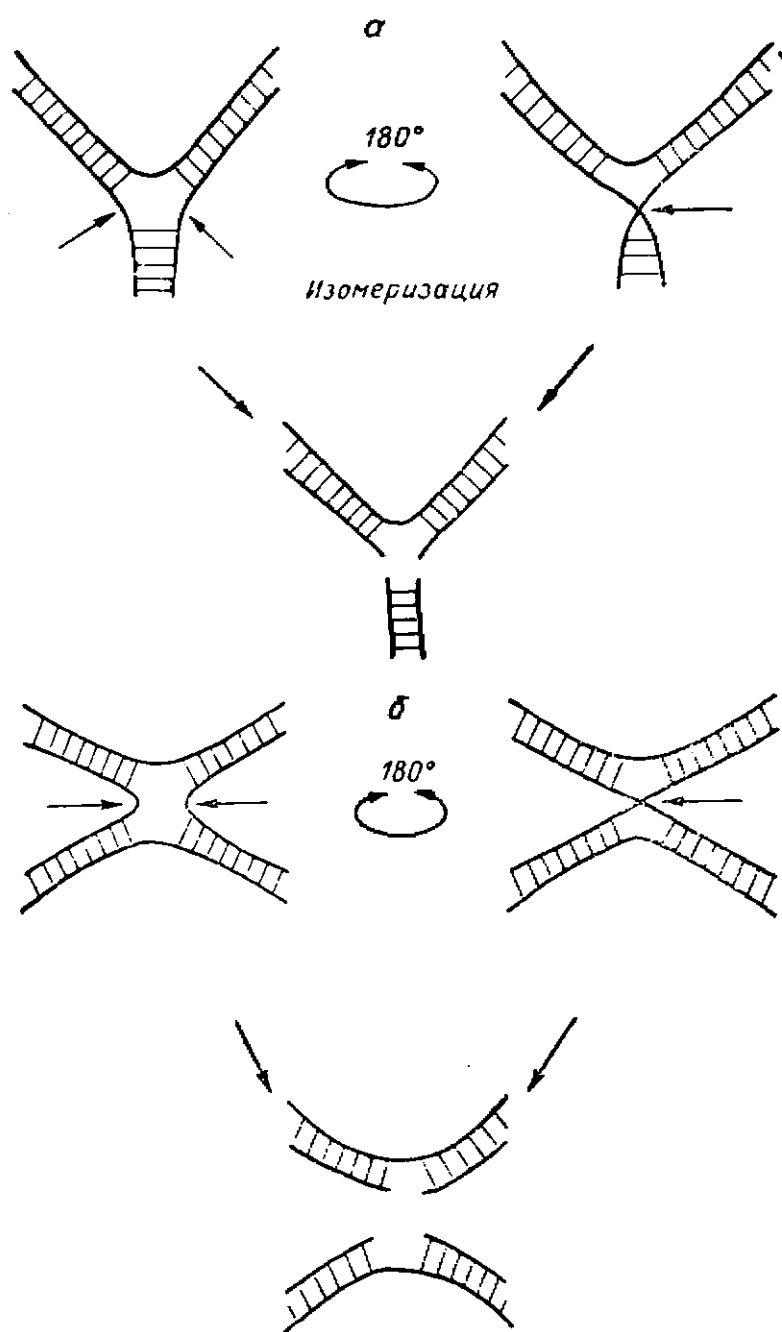


Рис. 2. Превращение трехнитевых (а) и четырехнитевых (б) разветвленных молекул при действии эндонуклеаз.

Образование молекул ДНК первоначальной длины из конкатемеров с доснижением терминальной избыточности может достигаться при помощи надрезания конкатемеров в специальных местах; для этого требуется наличие эндонуклеаз, «узнающих» определенные последовательности оснований в линейной молекуле ДНК [78]. Таким образом, описанный механизм рекомбинации основан на взаимодействии линейных концов молекул и происходит в определенных местах молекулы ДНК.

Существует еще один путь обхода трудностей, возникающих при репликации линейных молекул ДНК, — образование кольцевой молекулы, репликации в таком состоянии и последующее разрезание колец ([2, 10, 79], см. выше).

Таким образом, из рассмотренного материала, на наш взгляд,

вытекает необходимость возникновения в процессе эволюции механизмов конвариантной репликации генетических структур, причем ре-

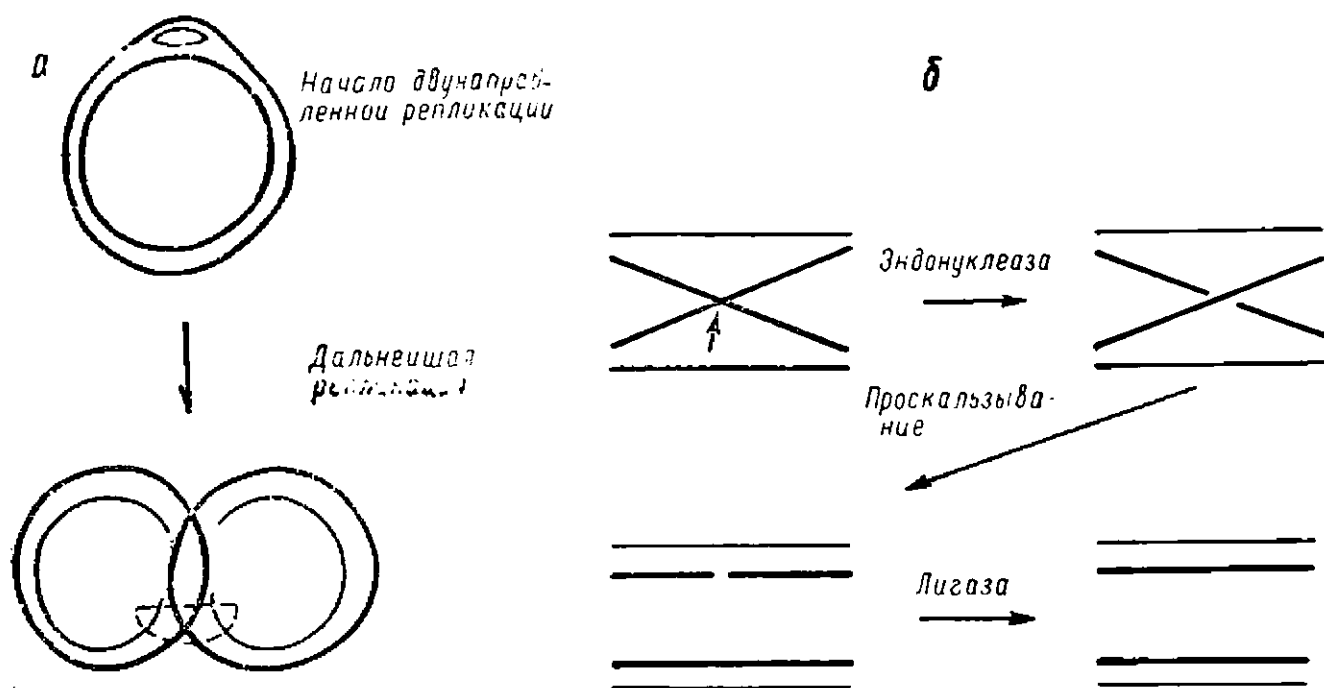


Рис. 3. Репликация кольцевой молекулы (а) и возможный механизм разделения колец (представлена та часть рисунка, которая обозначена пунктиром) (б).

пликация оказывается недейственной без существования механизмов взаимодействия и преобразования молекул ДНК, которые по своей сути являются рекомбинационными. Кроме того, очевидно, что в процессе эволюции возникли разные механизмы рекомбинации генетического материала, среди которых можно отметить простую ковалентную рекомбинацию, рекомбинацию с помощью липких концов и рекомбинацию на основе преобразования многонитевых (разветвленных) молекул ДНК в двунитевые.

Поддержание целостности молекулы ДНК и стабильности заключенной в ней информации, видимо, невозможно без существования репарации. Известно, что тип репарации зависит от характера повреждения [39]. Например, повреждение одной нити дуплекса является объектом фотореактивации или эксцизионной репарации [31], причем во втором случае используется информация нити ДНК, комплементарной поврежденной. Однако если эти системы репарации не сработали, то после цикла репликации напротив повреждения образуется брешь. Информация для репарации поврежденной молекулы существует в интактном виде лишь в сестринской молекуле ДНК, поэтому для восстановления требуется взаимодействие двух молекул ДНК (рис. 6), т. е. образование разветвленной структуры.

Для осуществления этих взаимодействий необходимо наличие механизма, обеспечивающего взаимодействие интактного дуплекса и

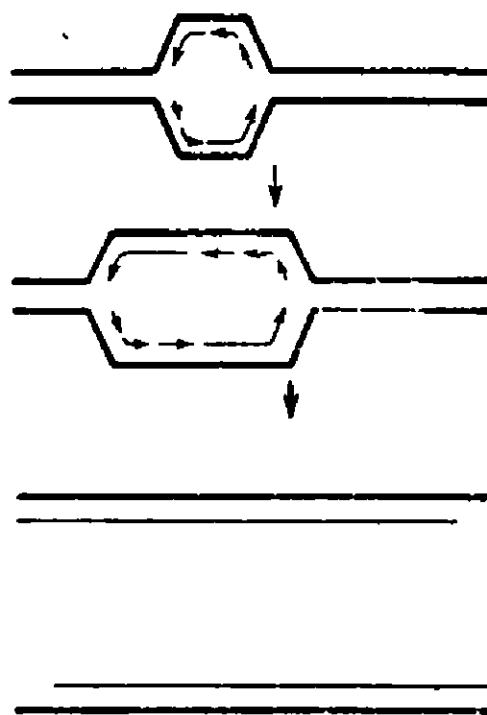


Рис. 4. Двунатрельная репликация линейной молекулы.

дуплекса с одонитевым участком. Таким механизмом может быть спаривание интактного дуплекса с поврежденным или образование одонитевого фрагмента в интактном дуплексе в том месте, где поврежден сестринский, и его спаривание с поврежденным дуплексом (рис. 6). Дальнейшие этапы репарации могут проходить на основе уже имеющихся механизмов преобразования разветвленных структур (см. выше). Следует отметить, что в этом случае обмены могут происходить, в принципе, в любом месте генома [40, 41, 49], причем для

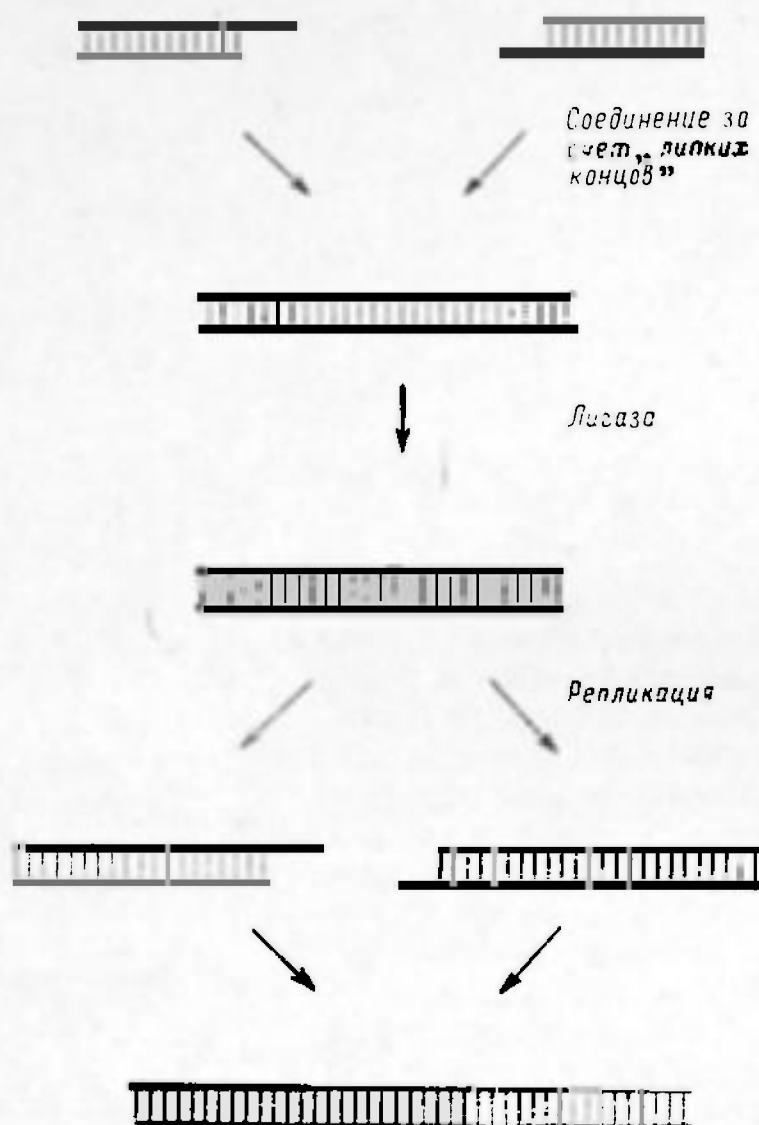


Рис. 5. Конкатемеризация при репликации линейных молекул (подробнее см. [17, 78]).

репарации с помощью рекомбинации в определенных случаях становится необходимым образование разветвлений в молекуле ДНК, преобразование которых ведет как к восстановлению нормальной (двунитевой) структуры, так и к рекомбинации генетического материала.

Итак, рекомбинация возникла как составная часть метаболизма ДНК и является в настоящее время его обязательной составляющей. Исходя из сказанного ранее, можно выделить 3 основных типа рекомбинации по ее механизмам (таблица).

Описанные 3 типа рекомбинации в терминах современной классификации могут быть названы соответственно незаконной (неправильной), сайт-специфической и общей рекомбинациями. Однако, как уже отмечалось, в основу такой классификации были положены разные

критерии, так что различия между незаконной, сайт-специфической и общей рекомбинациями иногда определяют лишь интуитивно. Так, у вторичных F'-штаммов *E. coli* мобилизация хромосомы происходит при интеграции F'-плазмиды в определенном месте бактериальной хромосомы за счет RecA-зависимой рекомбинации в гомологичной области — здесь налицо сайт-специфичность [5]. Фаг λ обычно интегрируется в одном сайте на бактериальной хромосоме. Р2—в 10 сайтах с разной эффективностью, μ — даже внутри 1 гена в 76 сайтах [83]. Последний случай считают хорошим примером незаконной рекомбинации [48, 85]; но так как карты профага и зрелого фага всегда колинеарны, следует, что рекомбинация происходит только в 1 районе ДНК фага, т. е. по отношению к нему сайт-специфична (см. обзоры [20, 42]).

И для общей, и для сайт-специфической рекомбинации предпочтителен ковалентнозамкнутый субстрат [36, 55]. Рекомбинацию, зависящую от IS-последовательностей [29], называют и незаконной, и сайт-спе-

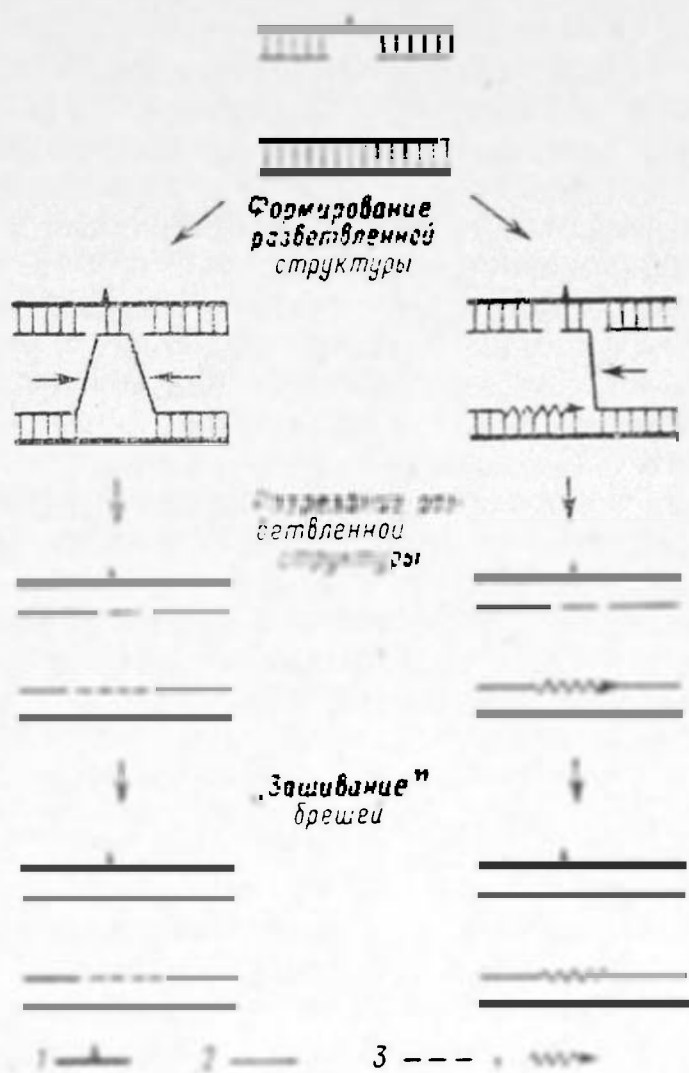


Рис. 6. Схематическое изображение рекомбинации при пострепликативной репарации. 1 — поврежденная родительская нить; 2 — дочерние нити ДНК после 1-й репликации; 3 — репарационный синтез ДНК.

Типы рекомбинации и их характеристики

Простая ковалентная рекомбинация	Рекомбинация липкими концами	Рекомбинация преобразованием разветвленных молекул
Характеризуется взаимодействием «случайных» свободных концов молекул (источники появления этих концов самые разнообразные) при условии приближения их друг к другу. Не зависит от гомологии взаимодействующих молекул. Редка. Видимо, была необходима при возникновении ДНК-матрицы	Характеризуется мплементарным взаимодействием одонитевых участков ДНК, образуемых эндонуклеазой в месте симметричной последовательности оснований ДНК. Сайт-специфична. Существует механизм, облегчающий нахождение одонитевыми участками друг друга и их взаимодействие. Необходима при репликации	Характеризуется взаимодействием гомологичных участков двунитевых молекул ДНК. Промежуточный продукт — полухназма Холлидея. Происходит по всему геному. Необходима при репликации и репарации

цифической [24, 25, 47] или предлагают выделить в особый тип рекомбинации [8]. Рекомбинация при неправильном иссечении F -фактора считалась примером незаконной рекомбинации [9], однако она связана с IS-последовательностями и может считаться сайт-специфической (см. [26]).

Таким образом, существующее деление рекомбинации на типы неопределенно, причем критерии разделения (см. ранее) характеризуют рекомбинацию как на уровне механизмов, так и на уровне регистрируемых результатов рекомбинации. Очевидно, для более четкой классификации типов рекомбинации следует использовать критерии одинакового уровня, попытка чего и предпринята в данной статье (см. таблицу). Это позволяет предположить, что простая ковалентная рекомбинация является наиболее «древней» и «примитивной». Далее, в процессе эволюции, по-видимому, на основе простой ковалентной рекомбинации возник механизм рекомбинации липкими концами, характеризующийся и отличающийся от предшествующего механизма тем, что в его основе лежат взаимодействия комплементарных (структурно или функционально) районов ДНК. Увеличение роли комплементарных взаимодействий приводило, очевидно, к увеличению вероятности возникновения разветвленных молекул, для преобразования которых возник специальный механизм рекомбинации (см. выше) на основе уже имеющихся.

Совершенствование рекомбинации

Поскольку в ходе макроэволюции все большее значение приобретала рекомбинация преобразованием разветвленных молекул, предметом рассмотрения в этой части будет рекомбинация этого типа.

Принято считать, что рекомбинация инициируется одностранными разрывами ДНК [38], причем у эукариотов это происходит в специфических последовательностях — рекомбинаторах [34] и выражается в полярности событий внутригенной рекомбинации [32]. У бактерий, вероятней всего, рекомбинаторов нет [1]. Уже эти факты свидетельствуют о том, что в процессе эволюции одни и те же события, приводящие к рекомбинации, могут реализоваться по-разному.

После инициации процесса рекомбинации через несколько промежуточных этапов, механизм которых пока не очень ясен (см. [36, 37]), формируется полухиазма Холлидея (см. рис. 2) — структура, предложенная на основе генетического анализа рекомбинации у грибов [34], но характерная и для прокариотов [46, 58]. У разных объектов эта структура или механизм ее превращения могут быть разными, хотя и не принципиально.

Благодаря преобразованию промежуточного разветвленного продукта получают рекомбинантные молекулы, часто обладающие молекулярной гетерозиготностью. Это характерно и для прокариотов [51], и для эукариотов [23, 34, 54], причем у всех организмов общераспространенным процессом является коррекция молекулярной гетерозиготности [70, 75]. Следствием такой коррекции у эукариотов бывает генная конверсия [3, 84].

Видимо, можно считать, что этапы осуществления рекомбинации, доступные изучению современными методами, не различаются радикально у про- и эукариотов, т. е. механизмы рекомбинации в ходе эволюции не претерпели сильных изменений.

Однако для разных организмов существуют различия по частоте и характеру распределения рекомбинационных событий по длине хромосом. Принимая принципиальное сходство механизмов рекомбинации у большинства объектов, можно предположить, что наблюдаемые различия определяются процессами, предшествующими рекомбинации или протекающими совместно с ней. В научной литературе в этой связи различают предпосылки (preconditions) рекомбинации и сам процесс образования рекомбинантных молекул (см. [22]).

Одной из предпосылок рекомбинации может быть организация генетического материала. Даже неглубокий взгляд на различия организмов разной «сложности» выявляет увеличение в ходе эволюции количества ДНК на геном; например, в геноме фага ФХ174 содержится $2,6 \cdot 10^{-6}$ пг ДНК, а у традесканции — 58 пг [63]; и сопровождающее это увеличение уменьшение частоты рекомбинации на нуклеотидную пару генома [3, 76]; например в мейозе лилии происходит в 2 раза меньше обменов, чем у дрожжей, хотя в ее клетках в 6000 раз больше ДНК. Эти факты указывают на специфическую организацию мейотической рекомбинации у более сложных организмов [72].

Механизм ограничения частоты рекомбинации у эукариотов пока является предметом догадок (см. [71]). Например, если рекомбинация в мейозе происходит на стадии пахитены, то таким механизмом могут быть особенности конъюгации гомологов, так как длина синаптонемального комплекса между гомологами составляет менее 0,3% длины всей ДНК [21]; причем выбор этой мизерной доли ДНК, возможно, начинается задолго до пахитены [73]. Еще одним возможным механизмом ограничения уровня рекомбинации в геноме может быть функционально-структурная организация хромосом. Хорошо известным фактом является пониженная частота рекомбинации в гетерохроматине и смежных с ним районах мейотических хромосом по сравнению с эухроматином [53]. Существует предположение, что в рекомбинации принимает участие ДНК только структурных генов [76], однако, на наш взгляд, доказательства этого проведены недостаточно строго. Так или иначе, не вызывает сомнения факт, что у эукариотов некоторые участки генома могут быть исключены из рекомбинации, хотя в настоящее время трудно указать причины, приведшие к такой ситуации.

Примером регуляции частоты рекомбинации служат различия по ее частоте у особей разного пола животных [21]. Очевидно, причиной этого было появление половых хромосом, рекомбинация между которыми «нежелательна». Скорее всего, снижение частоты рекомбинации в мейозе у особей гетерогаметного пола обусловлено изменениями на уровне предпосылок рекомбинации, например, характера конъюгации гомологов и образования синаптонемального комплекса [61]. Не исключено, что указанные различия, в свою очередь, определяются различной организацией хромосом в профазе I мейоза самок и самцов. Интересно, что в одном случае удалось выявить, что уровень рекомбинации в оо- и сперматогенезе контролируется разными системами генов [33].

Примером подобного же рода могут служить различия по частоте рекомбинации в митотических и мейотических клетках многоклеточных организмов. Понятно, что рекомбинация в соматических клетках гетерозиготных особей должна приводить к возникновению организмов-мозаиков, поэтому давление отбора было направлено в сторону понижения частоты рекомбинации в митотических клетках, причем это достигалось за счет изменения предпосылок рекомбинации, а не ее механизмов [57]. Это могло приводить к тому, что одни и те же

особенности хромосом проявляются в разных клетках по-разному, например, в митотических клетках в отличие от мейотических рекомбинация происходит чаще в гетерохроматине, чем в эухроматине [14].

Очевидно, нарушения систем регуляции, сложившихся в ходе эволюции, должны приводить к нарушению важных процессов у организмов. Действительно, мутант *rec1 Ustilago maydis*, характеризующийся повышенной частотой митотической рекомбинации, имеет дефекты многих процессов, влияющих на жизнеспособность. [35]. Это привело авторов к выводу о существовании системы регуляции частоты рекомбинации в митозе, а наблюдаемые явления они склонны считать следствием конститутивности митотической рекомбинации у этого мутанта. Еще одним примером могут быть линии дрозофилы, характеризующиеся рекомбинацией в половых клетках самцов, отсутствующей в норме. Оказалось, что такие линии часто имеют повышенную частоту aberrаций хромосом и сниженную фертильность [45, 82].

Таким образом, можно констатировать, что в процессе эволюции происходило изменение уровня рекомбинации, выражающееся в появлении и закреплении систем регуляции частоты рекомбинации на уровне всего генома, причем эти системы затрагивают, как правило, предпосылки рекомбинации, а не уже сложившиеся механизмы этого процесса.

По мере совершенствования рекомбинация могла выполнять все большее число функций. Расширение функциональных возможностей рекомбинации тоже могло быть отправной точкой ее совершенствования. Не вызывает сомнений то, что на механизмах рекомбинации и ее регуляции должна была сказаться роль рекомбинации как источника генетической изменчивости. Можно предположить, что естественный отбор в этом случае контролировал уровень рекомбинации, доводя его до оптимального для каждого вида. Кроме того, с появлением полового процесса, диплоидности и мейоза важное значение должна была приобрести реципрокность рекомбинации.

В случае прокариота из четырехнитевой структуры часто получается лишь один интактный двунитевый продукт (рис. 7, а). Это явление и называют нереципрокностью [7]. Нереципрокность может быть следствием несколько иного промежуточного продукта или нерегулируемого характера преобразования обычной полухиазмы [19]. Нереципрокности избегает большинство систем рекомбинации уже у прокариотов [65]. Это, вероятно, связано с тем, что рекомбинация в данном случае происходит между кольцевыми молекулами ДНК и при нереципрокности образующаяся молекула имеет двунитевый разрыв (рис. 7, б), летальный для делящихся клеток *E. coli* [62]. Результатом нереципрокной рекомбинации у эукариотов должны быть терминальные делеции, а они резко снижают жизнеспособность [44, 50]. Это означает, что нереципрокность рекомбинации находится под контролем отбора, способствовавшего закреплению в эволюции механизмов, обеспечивающих реципрокность рекомбинации.

Есть основания предполагать, что рекомбинация в ходе эволюции приняла на себя часть функций по обеспечению нормального расхождения хромосом в мейозе. Так, анализ поведения хромосом у разных организмов указывает на зависимость нормальной сегрегации гомологов от процесса рекомбинации [13]. В этой связи интересно отметить, что обнаружены случаи нерасхождения в мейозе только отдельных хромосом из нескольких в геноме, и эти случаи объясняют нарушением рекомбинации на уровне отдельных хромосом [74]. Это означает, что с приобретением функции обеспечения сегрегации гомо-

логов в процессе эволюции появился и закрепился механизм регуляции рекомбинации на уровне отдельных пар гомологов.

Наконец, известны данные о возможности генетического контроля рекомбинации в отдельных районах определенных групп сцепления [77]. Такие явления могут быть связаны и с изменениями распределения гетерохроматина в пределах хромосомы [53]. Все это может

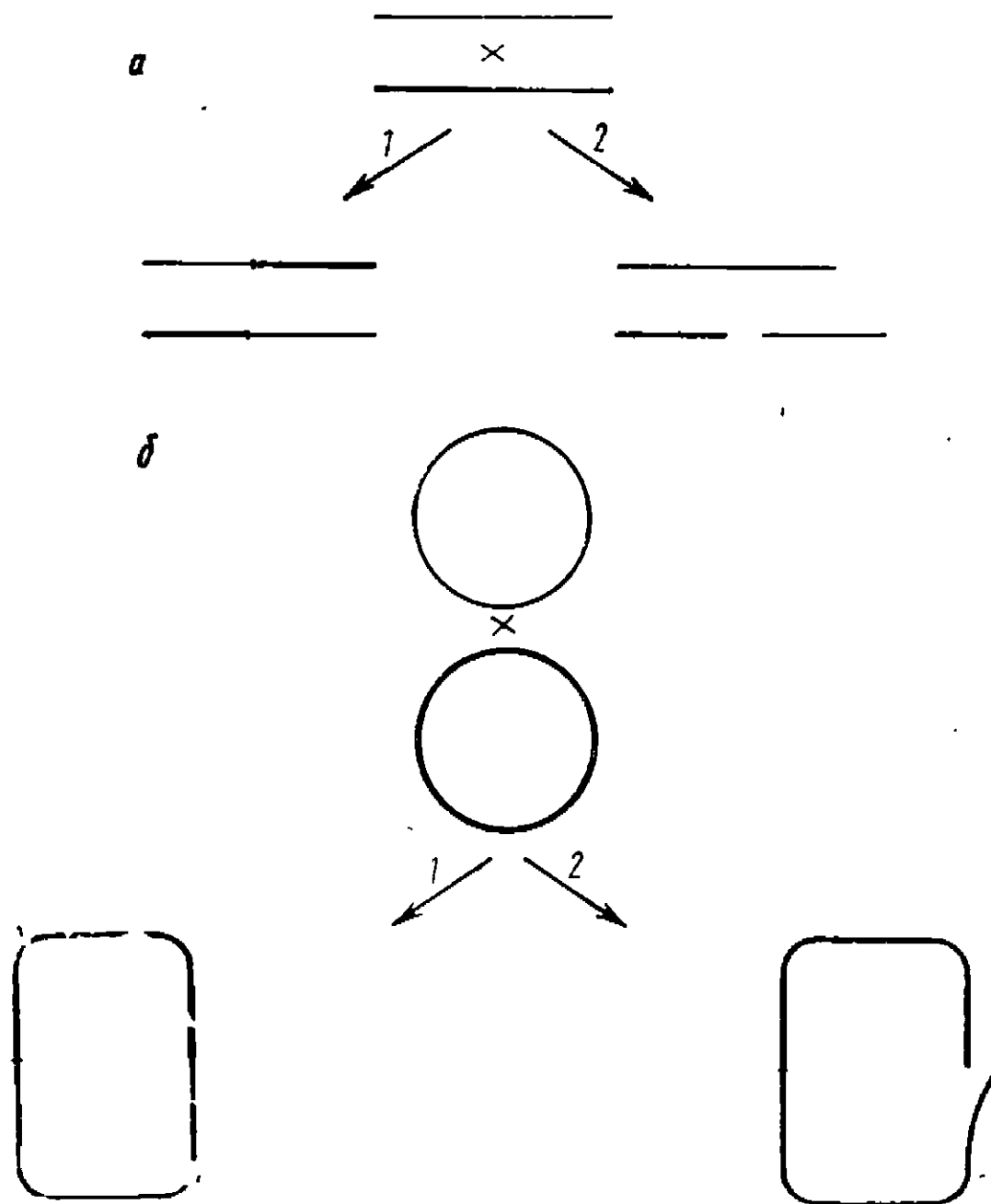


Рис. 7. Реципрокная (1) и нереципрокная (2) рекомбинации между линейными (а) и кольцевыми (б) молекулами.

свидетельствовать о существовании механизмов регуляции рекомбинации и на внутрехромосомном уровне.

Таким образом, рассмотрение некоторых фактов, касающихся механизмов и регуляции рекомбинации у разных организмов, позволяет заключить, что на этапе совершенствования рекомбинации собственно молекулярные ее механизмы едва ли претерпели существенные изменения, однако эволюция рекомбинации на этом этапе шла в направлении совершенствования регуляции этого процесса. Необходимость в регуляции и ее совершенствовании, видимо, диктовалась в ходе эволюции разными причинами, тем не менее характерной чертой этого этапа являлось то, что изменение уровня рекомбинации достигалось, как правило, за счет изменений предпосылок рекомбинации,

а не механизмов самого процесса образования рекомбинантных молекул ДНК. В процессе эволюции на уровень рекомбинации оказывали влияние увеличение количества и изменение организации генетического материала, возникновение диплоидности, мейоза, многоклеточности и, видимо, многие другие факторы. Кроме того, являясь необходимым компонентом системы метаболизма ДНК в клетке, рекомбинация в дальнейшем приобрела новые функции, обеспечивающие существование не только отдельных организмов, но и популяций. Все это привело к появлению и закреплению механизмов регуляции рекомбинации на геномном, хромосомном и внутрихромосомном уровнях.

Авторы искренне благодарны проф. С. Г. Инге-Вечтомову за предложение написать эту статью и за критическое прочтение ее первых вариантов.

Summary

The origin of recombination is usually considered as by-product of evolution of another processes of the DNA metabolism, for example repair. In the paper, arguments are adduced in favour of the recombination having risen as the necessary element of the DNA metabolism and, consequently, existence of living things. An approach to analysis of the recombination mechanism evolution which permits to distinguish two steps, the recombination origin and the recombination improvement, is proposed. When considering the first step, an uncertainty of modern classification of recombination (general, site-specific and illegitimate ones) is pointed out and its proposed to distinguish recombination types according to their mechanisms — the simple covalent recombination, the recombination by adhesive ends, and the recombination by branched molecule transformation (Holliday recombination). When considering the second step, it is pointed out that the recombination improvement occurred owing to changings of the genetic material organization, the necessity in regulation of the recombination frequencies and the acquisition of novel functions for recombination, i. e. rather owing to changings of recombination preconditions than the process of the recombinant molecule formation itself.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бреслер С. Е. Репарация, рекомбинация, репликация ДНК у бактерий. — *Успехи соврем. биол.*, 1976, т. 82, вып. 2(5), с. 181—198.
2. Кайзер Д. Репликация фага лямбда. — В кн.: *Фаг лямбда*. М., 1975, с. 257—276.
3. Кухнов В. В. Механизмы генетической рекомбинации. Л., 1971. 245 с.
4. Луинов В. А. Рекомбинация у бактерий. — *Генетика*, 1977, т. 13, № 4, с. 710—733.
5. Мейнелл Г. Бактериальные вирусы. М., 1976. 225 с.
6. Олейников Ю. М. Проблемы молекулярной генетики. Л., 1977. 206 с.
7. Сингер Ф. Общая рекомбинация. — В кн.: *Фаг лямбда*. М., 1975, с. 182—231.
8. Смирнов Г. Б., Ильина Т. С. IS-элементы и их роль в генетической рекомбинации. — *Генетика*, 1977, т. 13, № 4, с. 696—709.
9. Франклин Н. Цепная рекомбинация. — В кн.: *Фаг лямбда*. М., 1975, с. 232—256.
10. Яромлиновский М. Образование и соединение концов ДНК. — В кн.: *Фаг лямбда*. М., 1975, с. 129—147.
11. Alberts B., Frey L. T4 bacteriophage gene 32: a structural protein in the replication and recombination of DNA. — *Nature*, 1970, vol. 227, p. 1313—1318.
12. Alberts B., Sternglanz R. Recent excitement in the DNA replication problem. — *Nature*, 1977, vol. 269, p. 655—661.
13. Baker E. S. et al. The genetic control of meiosis. — *Ann. Rev. Genetics*, 1976, vol. 10, p. 53—131.
14. Becker H. J. Mitotic recombination. — In: *The genetics and biology of Drosophila*. London, 1976, vol. 1c, p. 1019—1087.
15. Bodmer W. F. The evolutionary significance of recombination in prokaryote. — In: *Organization and control in prokaryotic and eukaryotic cells*. Cambridge, 1970, p. 27—41.
16. Bodmer W. F. Some reflections on mechanisms and prospects of genetic exchange. — *Adv. Biosci.*, 1972, vol. 8, p. 371—383.
17. Broker T. P. An electron microscopic analysis of pathways for bacteriophage T4 DNA recombination. — *J. Molec. Biol.*, 1973, vol. 81, p. 1—16.

18. Broker T. R., Doermann A. H. Molecular and genetic recombination of bacteriophage T4. — Ann. Rev. Genetics, 1975, vol. 9, p. 213—244.
19. Broker T. R., Lehman I. R. Branched DNA molecules: intermediates in T4 recombination. — J. Molec. Biol., 1971, vol. 60, p. 131—149.
20. Bukhari A. I. Bacteriophage Mu as a transposition element. — Ann. Rev. Genetics, 1976, vol. 10, p. 389—412.
21. Callan H. G., Perry P. E. Recombination in male and female meiocytes contrasted. — Phil. Trans. Roy. Soc. London, 1977, vol. 277, p. 227—233.
22. Carpenter A. T. C., Baker B. S. Genetic control of meiosis and some observations on the synaptonemal complex in *Drosophila melanogaster*. — In: Mechanisms in recombination. New York, 1974, p. 365—375.
23. Chovnick A. e. a. Studies of recombination in higher organisms. — In: Mechanisms in recombination. New York, 1974, p. 351—364.
24. Cohen S. N. Transposable genetic elements and plasmid evolution. — Nature, 1976, vol. 263, p. 731—737.
25. Cohen S. N., Kopecho D. J. Structural evolution of bacterial plasmids: role of translocating genetic elements and DNA sequence insertions. — Fed. Proc., 1976, vol. 35, p. 2031—2036.
26. Deonier R. C., Oh G. R., Hu M. Further mapping of IS2 and IS3 in the lac-pure region of the E. coli K12 genome: structure of F-prime ORF203. — J. Bacteriol., 1977, vol. 129, p. 1129—1140.
27. Eisenstark A. Genetic recombination in bacteria. — Ann. Rev. Genetics, 1977, vol. 11, p. 369—396.
28. Felsenstein G. The evolutionary advantage of recombination. — Genetics, 1974, vol. 78, p. 737—756.
29. Fiandt M., Szibalski W., Malamy M. H. Polar mutations in lac, gal operons and phage λ consist of few IS-DNA sequences inserted with either orientation. — Molec. Gen. Genetics, 1972, vol. 119, p. 223—231.
30. Geffter M. L. DNA replication. — Ann. Rev. Biochemistry, 1975, vol. 44, p. 45—78.
31. Grossman L. e. a. Enzymatic repair of DNA. — Ann. Rev. Biochemistry, 1975, vol. 44, p. 19—43.
32. Hastings P. J. Some aspects of recombination in eukaryotic microorganisms. — Ann. Rev. Genetics, 1975, vol. 9, p. 129—144.
33. Hinton C. W. Identification of two loci controlling crossing-over in males of *Drosophila ananassae*. — Genetics, 1970, vol. 66, p. 663—676.
34. Holliday R. Genetic recombination in fungi. — In: Replication and recombination of genetic material. Canberra, 1968, p. 157—174.
35. Holliday R. e. a. Genetic characterization of rec-1, a mutant of *Ustilago maydis* defective in repair and recombination. — Genet. Res., 1976, vol. 27, p. 413—453.
36. Holoman W. K., Radding C. M. Recombination promoted by superhelical DNA and the recA gene of *E. coli*. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, vol. 73, p. 3910—3914.
37. Holoman W. K. e. a. Uptake of homologous single-stranded fragments by superhelical DNA: a possible mechanism for initiation of genetic recombination. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, vol. 72, p. 2394—2398.
38. Hotchkiss R. D. Models of genetic recombination. — Ann. Rev. Microbiol., 1974, vol. 28, p. 445—468.
39. Howard-Flanders P. DNA repair and recombination. — Brit. Med. Bull., 1973, vol. 29, p. 226—235.
40. Howard-Flanders P., Lin P. E. Genetic recombination induced by DNA cross-links in repressed phage lambda. — Genetics, 1973, vol. 73, Suppl., p. 85—90.
41. Howard-Flanders P., Rupp W. D., Wilkins B. M. The replication of DNA containing photoproducts and UV induced genetic recombination. — In: Replication and recombination of genetic material. Canberra, 1968, p. 142—151.
42. Howe M. M., Bade E. G. Molecular biology of bacteriophage Mu. — Science, 1975, vol. 190, p. 624—632.
43. Inman R. B., Schildkraut C. L., Kornberg A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. XX. Electron microscopy of products primed by native templates. — J. Molec. Biol., 1965, vol. 11, p. 285—292.
44. Kafer E. Mitotic crossing over and non-disjunction in translocation heterozygotes of *Aspergillus*. — Genetics, 1976, vol. 82, p. 605—627.
45. Kidwell M. G., Kidwell J. F., Sved J. A. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: a syndrome of aberrant traits including mutation, sterility and male recombination. — Genetics, 1977, vol. 86, p. 813—833.
46. Kohnlein W., Hutchinson F. Four-stranded DNA from *Bacillus subtilis* which may be an intermediate in genetic recombination. — Molec. Gen. Genetics, 1976, vol. 144, p. 323—332.
47. Kopecho D. J., Cohen S. N. Site specific recA independent recombination between bacterial plasmids—involyment of palindroms at the recombinational loci. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, vol. 72, p. 1373—1376.

48. Kornberg A. DNA synthesis. San Francisco, 1974. 399 p.
49. Lin P., Howard-Flanders P. Genetic exchanges caused by UV photoproducts in phage λ DNA molecules: the role of DNA replication. — *Molec. Gen. Genetics*, 1976, vol. 176, p. 107—115.
50. Lindsten D. L. et al. Segmental aneuploidy and the genetic gross structure of the *Drosophila* genome. — *Genetics*, 1972, vol. 71, p. 157—184.
51. Meselson M. The molecular basis of genetic recombination. — In: *Heritage from Mendel*. Wisconsin; London, 1967, p. 81—103.
52. Meselson M., Radding C. M. A general model for genetic recombination. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1975, vol. 72, p. 358—361.
53. Miklos G. L. G., Nankivell R. N. Telomeric satellite DNA functions in regulating recombination. — *Chromosoma*, 1976, vol. 56, p. 143—167.
54. Miller L. K., Cooke B. E., Fried M. Fate of mismatched base pair regions in polyoma heteroduplex DNA during infection of mouse cells. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, vol. 73, p. 3073—3077.
55. Mizuuchi K., Nash H. A. Restriction assay for integrative recombination of bacteriophage DNA in vitro: requirement for closed circular DNA substrate. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, vol. 73, p. 3524—3528.
56. Moore P. D. Dynamic unwinding of DNA helices: a mechanism for genetic recombination. — *J. Theor. Biol.*, 1974, vol. 43, p. 167—186.
57. Moore P. D., Holliday R. Evidence for the formation of hybrid DNA during mitotic recombination in Chinese hamster cells. — *Cell*, 1976, vol. 8, p. 573—584.
58. Potter H., Dressler D. On the mechanism of genetic recombination: electron microscopic observation of recombination intermediates. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, vol. 73, p. 3000—3004.
59. Radding C. M. Molecular mechanisms in genetic recombination. — *Ann. Rev. Genetics*, 1973, vol. 7, p. 87—111.
60. Radding C. M., Cassuto E. Enzymology of genetic recombination. — *Adv. Biosci.*, 1972, vol. 8, p. 13—29.
61. Rasmussen S. W. Ultrastructural studies of meiosis in males and females of the C(3)G^U mutant of *Drosophila melanogaster*. — *Comp. Rend. Trav. Lab. Calsberg*, 1975, vol. 40, p. 163—173.
62. Resnick M. A. Unrepaired double-strand breaks in nuclear DNA are not always lethal. — *Mutat. Res.*, 1977, vol. 42, p. 131—134.
63. Ris H., Kubai D. F. Chromosome structure. — *Ann. Rev. Genetics*, 1970, vol. 4, p. 263—294.
64. Sakahibara Y., Suzuki K., Tomizawa J. Formation of catenated molecules by replication of colicin E1 plasmid DNA in cell extracts. — *J. Molec. Biol.*, 1976, vol. 108, p. 569—582.
65. Sarthy P. V., Meselson M. Single burst study of rec- and red-mediated recombination in bacteriophage λ . — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, vol. 73, p. 4613—4617.
66. Schildkraut C. L., Richardson C. C., Kornberg A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. XVII. Some unusual physical properties of the product primed by native DNA templates. — *J. Molec. Biol.*, 1964, vol. 9, p. 24—45.
67. Sgarbetta V., Sandle J. H. van de, Khorana H. G. Studies on polynucleotides. A novel joining reaction catalysed by the T4-polynucleotide ligase. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1970, vol. 67, p. 1468—1472.
68. Shulman H., Gottesman M. Attachment site mutants of bacteriophage lambda. — *J. Molec. Biol.*, 1973, vol. 81, p. 461—482.
69. Smith J. M. Why the genome does not congeal. — *Nature*, 1977, vol. 268, p. 693—696.
70. Stadler D. R. The mechanism of intragenic recombination. — *Ann. Rev. Genetics*, 1973, vol. 7, p. 113—127.
71. Stern H., Hotta Y. Biochemical controls of meiosis. — *Ann. Rev. Genetics*, 1973, vol. 7, p. 37—66.
72. Stern H., Hotta Y. Biochemistry of meiosis. — *Phil. Trans. R. Soc. London, B*, 1977, vol. 277, p. 277—294.
73. Stern H., Westergaard M., Wettstein D. von. Presynaptic events in meiocytes of *Lilium longiflorum* and their relation to crossing-over: a preselection hypothesis. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1975, vol. 72, p. 961—965.
74. Tene C., Jones G. H. Chromosome-specific control of chiasma formation in *Crepis capillaris*. — *Chromosoma*, 1976, vol. 57, p. 33—49.
75. Tene C. L. Genetic ultrastructure in the T4 rII region. — *Genetics*, 1965, vol. 51, p. 63—77.
76. Thuri J. Is recombination confined to structural genes on the eukaryotic genome? — *Nature*, 1977, vol. 268, p. 460—462.
77. Valentin J. Characterization of a meiotic control gene affecting recombination in *Drosophila melanogaster*. — *Hereditas*, 1973, vol. 75, p. 5—22.

78. Watson J. D. Origin of concatemeric T7 DNA. — Nature (New Biol.), 1972, vol. 239, p. 197—201.
79. Weaver S., Levine M. The timing of *erf*-mediated recombination in replication, lysogenization and formation of recombinant progeny by Salmonella phage P22. — Virology, 1977, vol. 76, p. 19—28.
80. Weisberg R. A., Adhya S. Illegitimate recombination in bacteria and bacteriophage. — Ann. Rev. Genetics, 1977, vol. 11, p. 451—473.
81. Westergaard M., Wettstein D. von. The synaptonemal complex. — Ann. Rev. Genetics, 1972, vol. 6, p. 71—110.
82. Woodruff R. C., Thompson J. N., jr. An analysis of spontaneous recombination in *Drosophila melanogaster* males. Isolation and characterization of male recombination lines. — Heredity, 1977, vol. 38, p. 291—307.
83. Yarmolinsky M. B. Alternative modes of prophage insertion and excision. — Adv. Biosci., 1972, vol. 8, p. 31—67.
84. Yu-Sun C. C., Wickramaratne M. R. T., Whitehouse H. L. K. Mutagen specificity in conversion pattern in *Sordaria brevicollis*. — Genet. Res., 1977, vol. 29, p. 65—81.
85. Zipser D., Bukhari A. I., Zeldis T. B. Random non-homologous recombination. — Adv. Biosci., 1972, vol. 8, p. 69—74.